Zur Kenntnis der Hydraminspaltung.

Auszug

der

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Doktorwürde

verfasst und

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Hermann Roth

aus

Eisenberg/Pfalz

1956

Tag der mündl. Prüfung:

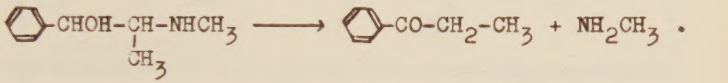
24. Juli 1956

Vorliegende Arbeit wurde im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie in der Zeit vom 1.Nov.1954 bis 27.Juni 1956 von mir ausgeführt und zusammengestellt.

Die Anregung hierzu erhielt ich von Herrn Privatdozent Dr. H. Auterhoff, dem ich für unterstützende Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit zu Dank verpflichtet bin.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

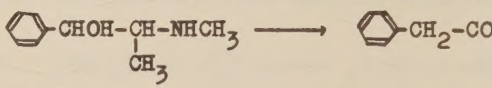
Als Hydraminspaltung bezeichnet man üblicherweise eine Reaktion, zu der Substanzen befähigt sind, die einen aromatischen Kern besitzen, in α-Stellung zu diesem eine Hydroxylgruppe und in ß-Stellung eine Aminogruppe tragen. Der Stickstoff wird dabei als Ammoniakderivat abgespalten, während die Hydroxylgruppe in eine Ketogruppe übergeht. Ephedrin sollte gemäß dieser Definition der Hydraminspaltung Propiophenon und Methylamin geben:



Im Laufe der Zeit sind Beobachtungen gemacht worden, die die Eindeutigkeit des Reaktionsverlaufes in Frage stellen. So fanden F.Kröhnke und A.Schulze[1], daß 1-Phenyl-2-piperidinoäthanol(1) (C_6H_5-CHOH-CH_2-NC_5H_{10}) beim Kochen mit konz. Phosphorsäure nicht Acetophenon sondern Phenylacetaldehyd gibt. Sie bezeichneten diese Reaktion als "Hydraminspaltung zweiter Art". Weiter haben K.Bodendorf und W.Ziegler[2] beim Antipyrin-Analogen des Ephedrins durch trockenes Erhitzen des Hydrochlorids nicht das gemäß ursprünglicher Formulierung der Hydraminspaltung erwartete Antipyryl-äthyl-keton erhalten sondern Acetonyl-Antipyrin. Nachdem dann K.Bodendorf und K.Dettke[3] beim Ephedrinhydrochlorid unter genauer Nacharbeitung der erstmals von E.Schmidt[4] beschriebenen "Ketonspaltung" — die Bezeichnung "Hydraminspaltung" stammt von P.Rabe[5] — ebenfalls nicht reines Propiophenon sondern ein Gemisch von Propiophenon und Phenylaceton erhielten, bestritten sie den Wert der Reaktion für konstitutionsklärende Arbeiten. Untersuchungen der Reaktionsbedingungen an Ephedrin, N-Methylephedrin und Apophedrin (=Bis-Norephedrin) zeigten, daß bei trockenem Erhitzen der wasserfreien Salze Gemische von α- und ß-Carbonyl-

(1) F.Kröhnke u. A.Schulze, Ber.dtsch.chem.Ges.,75,1154 (1942).
(2) K.Bodendorf u. W.Ziegler, Chem.Ber., 88, 1197 (1955).
(3) K.Bodendorf u. K.Dettke, Chem.Ber., 89, 114 (1956).
(4) E.Schmidt u. Mitarbeiter,Arch.Pharmaz.,246,210(1908); 247, 141(1909); 249,305(1911); 252,89(1914); 253,52(1915).
(5) P.Rabe u. Mitarbeiter, Liebigs Ann.Chem., 350,180(1906); 364,330(1909); 365,353(1909); 377,223(1910).

verbindungen entstehen. Die Durchführung dieser Reaktion ist schlecht steuer- und reproduzierbar. Dagegen verlief die Hydraminspaltung mit konz. Phosphorsäure bei allen untersuchten Ephedrin-Analogen stets gleichartig und gut reproduzierbar im Sinne einer "Hydraminspaltung zweiter Art". Aus Ephedrin entsteht z.B. als Carbonylverbindung nur Phenylaceton:

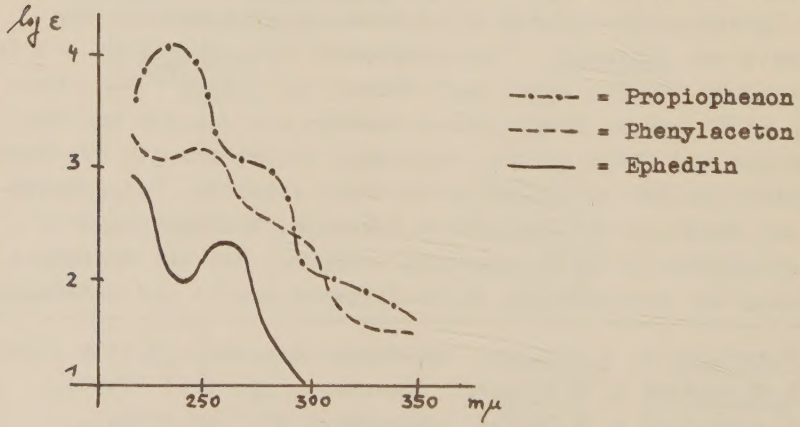


Unterschiedlich in der Reihe der Ephedrinabkömmlinge ist der Grad der Spaltbarkeit. Es interessierte die Abhängigkeit von der Konstitution und es wurden besonders eingehend die in der Tabelle 1 berücksichtigten Verbindungen untersucht.
Zur Beurteilung der bei der Spaltung entstehenden Stoffe wurden folgende analytische Methoden angewandt:

1.) Ultraviolett-Spektrophotometrie.

α-Carbonylverbindungen haben kürzerwellige und ausgeprägtere Absorptionsmaxima als die entsprechenden ß-Carbonylverbindungen. Als Beispiel zeigt die Abb.1 die UV-Absorptionskurven von Ephedrin, Propiophenon und Phenylaceton.

Abb.1 UV-Absorptionskurven des Ephedrins und verwandter Carbonylverbindungen.



2.) 2,4-Dinitro-phenylhydrazone.

Die untersuchten α-Carbonylverbindungen gaben rote 2,4-Dinitro-phenylhydrazone, die entsprechenden ß-Carbonylverbindungen gelbe. Gemische sind an ihrer Färbung nicht zu erkennen. Eine Trennung ist in vielen Fällen aber papierchromatographisch möglich. Als Lösungsmittel wurde u.a. ein Methanol-Eisessig-Gemisch (37 + 3) benutzt. Die Flecke sind bei gewöhnlichem Licht gelb bis orange und im UV-Licht bräunlich.

Tabelle 1 Ephedrinderivate zur Untersuchung der Abhängigkeit des Spaltungsverlaufes von der Konstitution.

	Phenyl-Derivate	p-Hydroxyphenyl-Derivate	m-Hydroxyphenyl-Derivate
Aminoäthanol-Derivate	Apophedrin(R)		
Methylaminoäthanol-Derivate		Sympatol(B)	Adrianol(B)
Dimethylaminoäthanol-Derivate			
Äthylaminoäthanol-Derivate			Effortil(B)
Butylaminoäthanol-Derivate		Vasculat(B)	
Pyridiniumäthanol-Derivat			
Piperidinoäthanol-Derivat			
Aminopropanol-Derivat	1-Norephedrin		
Methylaminopropanol-Derivat	1-Ephedrin	Suprifen (H)	
Dimethylaminopropanol-Derivat	N-Methyleph.		

(B) = C.H.Boehringer-Sohn, Ingelheim a. Rh.
(R) = Riedel de Haen AG, Seelze bei Hannover.
(H) = Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt a.Main - Höchst.

Außerdem wurden auch gravimetrische Bestimmungen von Carbonylverbindungen mit Hilfe von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin durchgeführt.

3.) Der Gehalt verschiedener Fraktionen an Carbonylverbindungen wurde außer auf spektrophotometrischem und gravimetrischem Wege auch titrimetrisch mit Hydroxylaminhydrochlorid in alkoholischer Lösung ermittelt (6) .

4.) Der Gehalt an eventuellen Hydroxylgruppen-haltigen Spaltstücken wurde durch Acetylierung bestimmt.

5.) Auf eventuell anwesende Epoxyde wurde nach H.Lohmann (7) durch Umsetzung mit Pyridin oder ß-Picolin geprüft; quantitative Bestimmungen wurden mit ätherischer Salzsäure durchgeführt (8) .

Die Hydraminspaltung zweiter Art wurde gewöhnlich in der Weise durchgeführt, daß man die Base einige Stunden lang mit der zehnfachen Menge 91-95%iger Phosphorsäure am Rückflußkühler im Wasserbad erhitzte. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser verdünnt und die saure, wässrige Lösung wiederholt mit Äther extrahiert. Aus dem Äther ließen sich ölige Rückstände gewinnen, die zu etwa 40-50% aus den ß-Carbonylverbindungen bestanden. Hält man die Versuchsbedingungen konstant, so ist die gebildete Menge an Carbonylverbindung ein ungefährer Masstab für die Spaltbarkeit der Base. Die Tabelle 2 gibt für eine Reihe von Ephedrinabkömmlingen die Menge der sich bildenden Carbonylverbindungen bei einer Erhitzungsdauer von 3 Std. an. Die aufgeführten Ephedrinderivate sind mit Ausnahme des Ephedrins selbst Racemate. In einem analogen Versuch wurde festgestellt, daß sich Formen verschiedener Konfiguration und verschiedener Konstellation bei der Hydraminspaltung nicht unterscheiden. l-Ephedrin, dl-Ephedrin und dl-Pseudoephedrin sowie l-Norephedrin und dl-Pseudonorephedrin werden jeweils im gleichen Maße gespalten. Die in der Tabelle 2 wiedergegebenen Werte wurden UV-spektrophotometrisch ermittelt und stimmen mit den durch Oximierung erhaltenen überein.

Aus den Ergebnissen lassen sich für die Hydraminspaltung zweiter Art folgende Schlußfolgerungen ziehen:

1.) p-Hydroxy-Verbindungen sind am leichtesten zu spalten. Der

---

(6) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Aufl. Band II, S. 459, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1953.

(7) H.Lohmann, Ztschr. Angew. Chem., 52, 407 (1939); J.prakt. Chem., 153, 57 (1939).

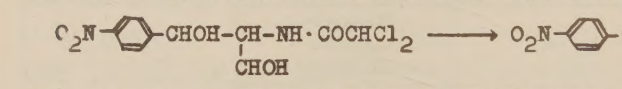
(8) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, 4. Aufl. Band II, S. 430, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1953.

Tabelle 2 Bei der Phosphorsäurespaltung entstehende Carbonylverbindungen.

	Menge an Carbonylvb. nach 3std. Spaltung:	Carbonyl-verbindungen:	Schmp. der 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazone:
Ephedrin	1,9%	Phenyl-aceton	155,5-156,5°
N-Methyl-ephedrin	2,3%	"	"
l-Norephedrin	3,4%	"	"
Phenyl-piperidino-äthanol	3,5%	Phenyl-acet-aldehyd	121-121,5°
Phenyl-pyridinium-äthanol	4,2%	"	"
Phenyl-methylamino-äthanol	6,3%	"	"
Phenyl-dimethylamino-äthanol	6,8%	"	"
Adrianol	17,0%	m-Oxyphenyl-acet-aldehyd	144-145°
Effortil	20,6%	"	"
Suprifen	38,2%	p-Oxyphenyl-aceton	175-177°
Sympatol	41,1%	p-Oxyphenyl-acet-aldehyd	183-184,5°
Vasculat	44,4%	"	"
Apophedrin	99%	Phenyl-acet-aldehyd	121-121,5°

Einfluß der p-Hydroxy-Substitution ist besonders klar aus der Gegenüberstellung von Ephedrin und Suprifen zu ersehen, die sich nur durch die p-ständige OH-Gruppe unterscheiden. Es spielt dabei auch keine wesentliche Rolle, ob es sich um ein Äthanolderivat wie Sympatol oder ein Propanolderivat wie Suprifen handelt. Aus diesem Grunde ist auch die gegenüber Ephedrin bedeutend leichtere Spaltbarkeit der m-Hydroxy-Verbindungen auf die Hydroxy-Substitution zurückzuführen und nicht darauf, daß Adrianol und Effortil Äthanolderivate sind.

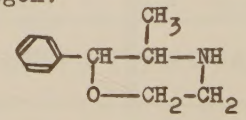
Das in diesem Zusammenhang interessierende Brenzkatechinderivat Adrenalin konnte mit den gleichen Methoden nicht untersucht werden, da es sich beim Erhitzen mit Phosphorsäure schnell verfärbt und zersetzt. Interessant war weiter das durch eine p-Nitro-Gruppe substituierte Chloramphenicol; es zersetzte sich unter den angewandten Versuchsbedingungen zu etwa 11% in die ß-Carbonylverbindung, die als α-Ketol Triphenyl-tetrazoliumchlorid zum roten Formazan-Derivat reduzierte:



2.) Die Art der Substitution am Stickstoff ist für die Phosphorsäurespaltung von relativ geringer Bedeutung. Ephedrin und N-Methylephedrin, Adrianol (=N-Methyl-Derivat) und Effortil (=N-Äthyl-Derivat), Sympatol (=N-Methyl-Derivat) und Vasculat (=N-Butyl-Derivat) werden jeweils etwa gleich gespalten. Eine Ausnahme bildet das durch eine unsubstituierte Aminogruppe ausgezeichnete, sehr reaktionsfähige Apophedrin. N-Methyl-, N-Dimethyl-Apophedrin sowie Phenyl-piperidino- und Phenyl-pyridinium-äthanol sind dagegen wieder bedeutend schwerer zu spalten.

3.) Konfigurations- und konstellationsmäßig verschiedene Verbindungen verhalten sich bei der Hydraminspaltung zweiter Art gleichartig. Aus l-Ephedrin, dl-Ephedrin und dl-Pseudoephedrin entsteht z.B. jeweils die gleiche Menge Phenylaceton als Endprodukt.

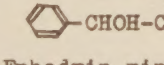
4.) Wenn die Hydroxylgruppe ätherartig gebunden ist, wie beispielsweise im Preludin (C.H.Boehringer-Sohn, Ingelheim a.Rh.), so läßt sich die Verbindung unter den üblichen Bedingungen der Phosphorsäurespaltung nicht zerlegen:



5.) In der Ephedrinreihe deutet sich ein ungefährer Zusammenhang zwischen Spaltbarkeit und pharmakologischer Wirkung an. So ist z.B. die Wirkung des schwer zu spaltenden Ephedrins lang anhaltend, während die des leichter reagierenden Sympatols flüchtig ist.

Einen Sonderfall stellen die Chinaalkaloide dar, die durch Phosphorsäure praktisch nicht gespalten werden. Eine maximale Spaltung ist bei diesen nach Rabe mit verdünnter Essigsäure zu erreichen, die ihrerseits Ephedrinabkömmlinge nicht zu spalten vermag. Die Hydraminspaltung der Chinaalkaloide kann darum nicht ohne weiteres mit der Spaltung der Ephedrinabkömmlinge verglichen werden.

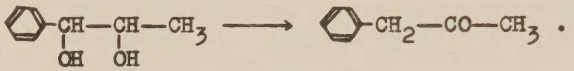
Da die Hydraminspaltung, wie wir heute wissen, einen verschiedenartigen Verlauf nehmen kann, sind die für die Reaktion im Laufe der Zeit von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen Reaktionsmechanismen nicht allgemein gültig. Es wurde mit weitgehender Beschränkung auf die Phosphorsäurespaltung der Ephedrinabkömmlinge versucht, Zwischen- oder Nebenprodukte der Reaktion zu erfassen, um daraus Anhaltspunkte für den Verlauf der Spaltung zu erhalten.
Neben dem Amin-Derivat und der Carbonylverbindung konnte nur eine weitere Substanz isoliert werden und diese einwandfrei als Glykol identifiziert werden. Aus Ephedrin entsteht z.B. neben Methylamin und Phenylaceton Phenyl-propylen-glykol:



Zur Gewinnung des Glykols wird Ephedrin mindestens 10 Std. mit Phosphorsäure auf 100° erhitzt, die Lösung mit Wasser verdünnt und zur Entfernung des gebildeten Phenylacetons mit Äther ausgeschüttelt. Extrahiert man anschließend mehrere Male mit größeren Mengen Chloroform, so wird nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum ein honigartiges Produkt gewonnen, das nach Entfernen der letzten Reste des Lösungsmittels erstarrt. Nach sorgfältigem Trocknen über P_2O_5 kann die Substanz aus wenig Äther-Alkohol-Gemisch unter Zugabe einiger Tropfen Petroläther in Blättchen kristallisiert werden, die bei 90-92° schmelzen. Das so gewonnene Phenylpropylenglykol ist mit einem synthetisch aus Propiophenon über das Isonitrosopropiophenon und Phenyl-methyl-diketon gewonnene Produkt identisch.

Auch die mit Äther ausgeschüttelten Fraktionen enthalten neben Phenylaceton Phenylpropylenglykol. Bestimmt man den Gehalt des

Gemisches an Phenylaceton UV-spektrophotometrisch oder durch Titration mit Hydroxylaminhydrochlorid und den Gehalt an Phenylpropylenglykol durch Acetylierung, so erhält man praktisch 100%. Wird das mit Äther ausgeschüttelte Produkt einige Tage an der Luft stehen gelassen, so geht das gesamte Glykol in das auch gegenüber Propiophenon energieärmere Phenylaceton über:

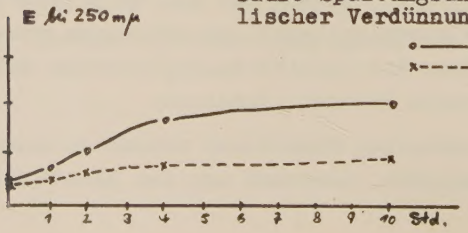


Alle bei der Phosphorsäurespaltung auf verschiedene Weise gewonnene Fraktionen wurden auf eventuelle Anwesenheit von Epoxyden geprüft, denn E.Schmidt[4] hat seinerzeit bei der durch trockenes Erhitzen durchgeführten "Ketonspaltung" die Bildung von Phenylpropylenoxyd nachgewiesen. Bei der Phosphorsäurespaltung konnten keine Epoxyde nachgewiesen werden, weder mit der Lohmannschen Reaktion[7], noch durch Umsetzung mit ätherischer Salzsäure[8].

Wurde dagegen Ephedrinhydrochlorid unter den von E.Schmidt angegebenen Bedingungen gespalten, so gab das Spaltprodukt mit Pyridin oder ß-Picolin positive Reaktionen. Mit ätherischer Salzsäure wurde in einer solchen Fraktion ein Gehalt von etwa 20% Phenylpropylenoxyd und durch Oximierung ein Gehalt von 63% Ketoverbindung festgestellt. Die von E.Schmidt angewandte Reaktion der Umsetzung des Epoxydes mit absolutalkoholischer Trimethylaminlösung wird allerdings nicht für beweisend gehalten, denn die Reaktion gestattet keine Unterscheidung vom entsprechenden Glykol. Setzt man z.B. Phenylpropylenglykol mit alkoholischer Alkylaminlösung unter Druck um, so kommt es ebenfalls zur Addition des Amins.

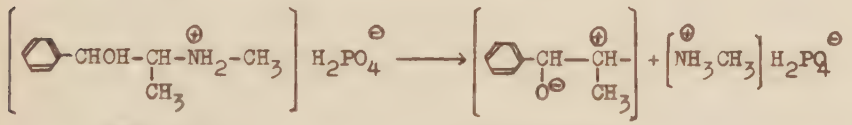
Da F.Kröhnke und A.Schulze bei der Spaltung von 1-Phenyl--2-piperidino-äthanol(1) angenommen haben, daß vorübergehend Phosphorsäureester gebildet werden könnten, wurde auch auf Ester geprüft. Sofort nach der Umsetzung mit Phosphorsäure ist der Gehalt an Carbonylverbindung am geringsten. Läßt man einige Zeit in wässrigem Milieu stehen, so steigt der Gehalt an. Wenn dieser Anstieg auf Hydrolyse von Estern zurückzuführen wäre, dann müßte im alkalischen Milieu der Gehalt an Carbonylverbindungen bedeutend schneller ansteigen. Wie Abb.2 zeigt, ist dies aber nicht der Fall.

Abb.2 Bildung von Carbonyl-Substanz aus Phosphorsäure-Spaltungsansätzen in saurer und alkalischer Verdünnung:

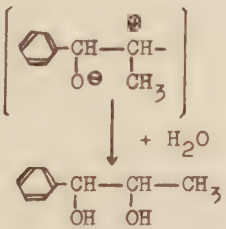


Wenn der erste Schritt der Hydraminspaltung zweiter Art eine Wasserabspaltung wäre, so müßte eine ungesättigte Verbindung entstehen, die in Konjugation zum aromatischen Ring eine Doppelbindung enthält. Um diese Möglichkeit zu überprüfen, wurden verschiedene Ansätze während der Reaktion laufend UV-spektrophotometrisch kontrolliert. Die Absorptionskurven zeigten z.B. im Falle des Ephedrins nur die allmähliche Entstehung von Phenylaceton an.

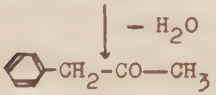
Nach diesen Versuchen ist es sehr wahrscheinlich, daß die erste Stufe der Hydraminspaltung mit Phosphorsäure eine Protonabspaltung ist, wie sie bereits von K.Bodendorf und W.Ziegler[2] und in ähnlicher Form von P.Rabe und W.Schuler[9] formuliert worden ist. Das entstehende Zwitterion wird dann durch Wasseranlagerung als Glykol stabilisiert, aus dem sich allmählich die ß-Carbonylverbindung bildet:



Ephedrin Zwitterion



Phenylpropylenglykol



Phenylaceton.

Zusammenfassung: Zu Beginn der vorliegenden Untersuchungen war nicht bekannt, unter welchen Bedingungen es zur Hydraminspaltung erster oder zweiter Art kommt, von welchen Faktoren der quantitative Verlauf abhängt und über welche Zwischenstufen die Spaltung zweiter Art verläuft. Die Versuche haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

(9) P.Rabe u. W.Schuler, Ber.dtsch.chem.Ges., 81, 139 (1948).

1.) Für das Eintreten der Hydraminspaltung erster oder zweiter Art sind weitgehend die Versuchsbedingungen verantwortlich. Durch Erhitzen mit konz. Phosphorsäure kam es in allen untersuchten Fällen zu einer Spaltung zweiter Art, bei der als stickstoffreies Spaltprodukt nur die ß-Carbonylverbindung gewonnen wurde.

2.) Der quantitative Verlauf der Hydraminspaltung zweiter Art hängt weitgehend von der Art der Substitution des Phenylrings ab. Es ist dabei von untergeordneter Bedeutung, ob es sich bei der zu spaltenden Substanz um ein Äthanol- oder Propanol-Derivat handelt. Ebenso spielt die Substitution am Stickstoff keine ausschlaggebende Rolle.

3.) Als faßbare Zwischenstufe bei der Hydraminspaltung von Ephedrin konnte nur das entsprechende Glykol: Phenylpropylenglykol isoliert werden. Eine sehr wahrscheinliche Formulierung für die Hydraminspaltung zweiter Art konnte gegeben werden.

4.) Die Hydraminspaltung der Ephedrinderivate und diejenige der Chinaalkaloide können nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden.

Beschreibung der Versuche.

UV-Spektrophotometrie: Die Aufnahme der Spektren erfolgte im UNICAM-Spektrophotometer SP 50 . Als Lösungsmittel dienten hauptsächlich Äthanol und Äther. Zur Messung gelangten normalerweise 0,001 molare Lösungen (Schichtdicke 1 cm, bei stark absorbierenden Stoffen auch 1 mm).

2,4-Dinitrophenylhydrazone: Reagenslösung: 25,0 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 300,0 85%ige Phosphorsäure, 200,0 Äthanol. Die in wenig Äthanol gelöste Carbonylverbindung wird mit einem geringen Überschuß an Reagenslösung versetzt und kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Die gebildeten Hydrazone werden nach einigem Stehen mit stark verdünnter, wässriger Phosphorsäure gewaschen und aus mindestens zwei verschiedenen Lösungsmitteln bis zur Konstanz des Schmp. umkristallisiert.

Papierchromatographie der 2,4-Dinitrophenylhydrazone:

Lösungsmittel:	Methanol-Eisessig, Verhältnis 37:3 .
Papier:	Schleichr & Schüll, Nr. 2043 b (Mgl) .
Methode:	Absteigendes Verfahren.

R_f-Werte:

2,4- Dinitrophenylhydrazin	0,69
2,4- Dinitrophenylhydrazone von	
Phenylaceton	0,83
Propiophenon	0,75
Phenylacetaldehyd	0,81
Acetophenon	0,59
p-Oxy-phenylaceton	0,74
p-Oxy-phenylacetaldehyd	0,84
m-Oxy-phenylacetaldehyd	0,77

Gravimetrische Bestimmung von Carbonylverbindungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin: Reagenslösung: 10g 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden in 100g 91%iger Phosphorsäure durch gelindes Erwärmen gelöst und mit Wasser auf 1000 ml aufgefüllt. Ausführung: 25 ml einer phosphorsauren Lösung, die höchstens 0,4g Carbonylverbindung vom MG 120 - 134 enthält, werden unter ständigem Rühren zu 100 ml der Reagenslösung zufließen gelassen. Die Mischung wird anschließend mit Wasser auf 300 ml verdünnt und eine Stunde lang gerührt. Nach 16stündigem Stehen wird das ausgefallene Hydrazon durch eine Glasfilternutsche filtriert, mit 2n wässriger Phosphorsäure und anschließend mit Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaktion gewaschen und bei 100° getrocknet.

Quantitative, spektrophotometrische Ermittlung des Gehaltes an Carbonylverbindungen: 0,1g Base wird mit 1g 91%iger Phosphorsäure 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen mit Wasser auf 10 ml verdünnt, 16 Std. stehen gelassen und danach 5 mal mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt. Die Extinktion der vereinigten, auf 50 ml eingestellten ätherischen Lösung wird im UV-Spektrophotometer bei dem für die Carbonylverbindung charakteristischen Maximum bestimmt.
Beispiel: 0,1g Ephedrinbase wurden gespalten. Die ätherische Lösung hatte bei 250 mμ in der 1cm-Küvette eine Extinktion von 0,313. Eine m/1000 ätherische Lösung von reinem Phenylaceton (0,00671g in 50 ml) hat bei 250 mμ in der 1cm-Küvette eine Extinktion von 1,36.
Bei der Spaltung entstanden: $\frac{0,00671 \cdot 0,313}{1,36} = 0,001544$g Phenylaceton.
Das entspricht 1,9% der theoretischen Ausbeute.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des Spaltproduktes von Chloramphenicol: Orangefarbene Substanz, Schmp. 187-188°.

Epoxydreaktion nach Lohmann(7): 1.) 0,2g auf verschiedene Weise gewonnene Substanz werden mit 0,2g Pyridin oder ß-Picolin 10 bis 12 Std. bei 50° stehen gelassen. 2.) 0,2g Substanz werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 0,2g Pyridin oder ß-Picolin 20 bis 24 Std. bei 50° stehen gelassen. Bei negativem Verlauf der Reaktion bleiben die Ansätze farblos oder färben sich höchstens schwach gelb, bei positivem Verlauf treten intensiv braunrote Färbungen auf, die beim Ansäuern verschwinden und beim Alkalisieren wieder auftreten.

N-Methylephedrin: C_6H_5-CHOH-CH(CH_3)-N(CH_3)$_2$.

8,3g Ephedrinbase werden in 6,4g 90%iger Ameisensäure gelöst und mit 5g 35%iger Formaldehydlösung versetzt. Es tritt bei Zimmertemperatur mäßige Gasentwicklung ein. Nach einstündigem Stehen wird 8 Std. auf 55-60° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird mit 10 ml 25%iger Salzsäure versetzt und die Ameisensäure sowie das überschüssige Formaldehyd abdestilliert.

Nach dem Alkalisieren mit verdünnter NaOH und mehrmaligem Ausschütteln mit Äther kann aus der getrockneten, ätherischen Lösung durch Einleiten von HCl-Gas ein Kristallgemisch erhalten werden, das aus etwa 60% N-Methylephedrin-Hydrochlorid und etwa 40% Ephedrin-Hydrochlorid besteht. Die beiden Salze können durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton oder Essigester getrennt werden. Ausbeute: 4,85g Hydrochlorid; Schmp. 192-193° ; leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther.

ω-Methylamino-acetophenon: C_6H_5-CO-CH_2-NHCH_3 (=Methylphenacyl-amin). 3g ω-Bromacetophenon werden in 10 ml Alkohol gelöst, mit 5 ml 33,3%iger, wässriger Methylaminlösung versetzt und 24 Std. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Danach wird die bräunliche Lösung mit der 5fachen Menge Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit stark verdünnter, wässriger HBr-Lösung ausgeschüttelt, die vereinigten Ausschüttelungen bei 85° zu einem Brei eingeengt und unter Zusatz von etwas Alkohol durch Reiben zur Kristallisation gebracht. Aus 96%igem Alkohol umkristallisiert, erhält man farblose Blättchen, die leicht in Wasser und Alkohol, schwer in Äther löslich sind. Ausbeute: 1,79g Hydrobromid; Schmp. 201-202°.

Methylaminomethyl-phenyl-carbinol: C_6H_5-CHOH-CH_2-NHCH_3 .
1g ω-Methylamino-acetophenon-Hydrobromid wird in 10 ml 50%igem Alkohol gelöst und mit Raney-Nickel 10 Std. hydriert. Aus absolutem Alkohol erhält man das Hydrobromid in farblosen Kristallnadeln. Ausbeute:0,64g Hydrobromid; leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Benzol; Schmp. 105°.
Hydrochlorid: Schmp. 104° ; farblose Kristalle.
Base: Schmp. 77-78°; farblose, amorphe Substanz.

ω-Dimethylamino-acetophenon: C_6H_5-CO-CH_2-N$(CH_3)_2$ (=Dimethylphenacyl-amin). 3g ω-Bromacetophenon werden in 10 ml Alkohol gelöst, mit 12 ml 33,3%iger, wässriger Dimethylaminlösung versetzt und 24 Std. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Danach wird mit viel Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit 5%iger HBr-Lösung ausgeschüttelt und die Ausschüttelungen auf dem Wasserbad eingeengt. Dabei kristallisiert die Substanz bereits in Nadeln aus. Aus Alkohol erhält man derbe, farblose Nadeln. Ausbeute: 2,81g Hydrobromid; leicht löslich in Wasser, löslich in Alkohol, unlöslich in Äther; Schmp. 185-186°.

Dimethylaminomethyl-phenyl-carbinol: C_6H_5-CHOH-CH_2-N$(CH_3)_2$.
1g ω-Dimethylamino-acetophenon wird in 10 ml 50%igem Alkohol gelöst und 8 Std. mit Raney-Nickel hydriert. Nach dieser Zeit war etwa ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird filtriert, eingeengt und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 0,72g Hydrobromid; leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Äther und Benzol; Schmp. 144-145°.
Hydrochlorid: kristallin, farblos, Schmp. 147°.
Base: Bei Zimmertemp. ölig, $Kp._{20}$ 121°.

ω-Pyridinium-acetophenon-bromid: $\left[C_6H_5\text{-CO-}CH_2\text{-}\overset{\oplus}{N}C_5H_5\right]Br^{\ominus}$.
(=Phenacyl-pyridinium-bromid)
und

Pyridinium-methyl-phenyl-carbinol-bromid: $\left[C_6H_5\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}\overset{\oplus}{N}C_5H_5\right]\ Br^{\ominus}$
(=1-Phenyl-2-pyridinium-äthanol(1)-bromid)
wurden nach den Angaben von F.Kröhnke (10) dargestellt.

ω-Piperidino-acetophenon: $C_6H_5\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}NC_5H_{10}$ (=Phenacyl-piperidin). 3g ω-Bromacetophenon werden unter starkem Rühren mit 10 ml Piperidin übergossen. Unter lebhafter Erwärmung entsteht ein hellgelber Kristallbrei, der mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert wird. Ausbeute: 3,31g Hydrobromid; farblose Nädelchen, leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Äther und Chloroform; Schmp. 231- 232°.

Piperidino-methyl-phenyl-carbinol: $C_6H_5\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}NC_5H_{10}$.
Mit Raney-Nickel läßt sich ω-Piperidino-acetophenon nicht reduzieren; mit Platinkatalysator nach Adams in Eisessig können nur sehr geringe Mengen des entsprechenden Carbinols erhalten werden. Nach F.Kröhnke geht man deshalb besser von 1-Phenyl-2-pyridinium-äthanol(1)-bromid aus und hydriert in diesem den Pyridinring.
2g 1-Phenyl-2-pyridinium-äthanol(1)-bromid werden in einem Gemisch von 10 ml Alkohol und 10 ml Wasser gelöst und 8 Std. mit Platinkatalysator nach Adams hydriert. Nach Aufnahme von 3,5 Mol Wasserstoff wird filtriert, eingedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 0,872g Hydrobromid; farblose, kristalline Substanz, leicht löslich in Wasser und Alkohol, schwer löslich in Äther und Chloroform; Schmp. 167-168°.
Base: Farblose Kristallnadeln, löslich in Äther, Alkohol, Aceton, unlöslich in Wasser; Schmp. 69°.

Phenyl-methyl-diketon: $C_6H_5\text{-}CO\text{-}CO\text{-}CH_3$. 10g Propiophenon werden abwechselnd mit kleinen Mengen Amylnitrit und 25%iger Salzsäure versetzt, bis etwa 18g Amylnitrit zugegeben sind. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wird die rötliche, ölige Schicht abgetrennt und 1 Std. lang mit überschüssiger, 40%iger Natriumbisulfitlösung geschüttelt. Die erhaltene Bisulfitverbindung kristallisiert man aus wässrigem Alkohol um und zerlegt sie durch Wasserdampfdestillation.
Ausbeute: 8,1g eines süßlich riechenden, gelben Öls;
Kp. 215-218°, $Kp._{20}$ 128-129°.
Bis-p-Nitrophenylhydrazon: Schmp. 163-165°.
Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 168°.
Dioxim: Schmp. 209-210°.

Phenyl-propylen-glykol: $C_6H_5\text{-}CHOH\text{-}CHOH\text{-}CH_3$. 3g Phenylmethyl-diketon werden in absolutem Äthanol gelöst und in Gegenwart von Raney-Nickel 12 Std. hydriert. Nachdem etwa 2 Mol Wasserstoff aufgenommen sind, gibt das vorübergehend rötlich gefärbte Produkt immer noch eine positive TTC-Reaktion (-CO-CHOH-). Man gibt 0,3g Platinkatalysator nach Adams hinzu und setzt die Hydrierung fort. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über P_2O_5 im Vakuum bei 65° getrocknet. Die Substanz läßt sich anschließend aus wenig Äthanol-Äther-Gemisch unter Zugabe einiger Tropfen Petroläther kristallisieren. Ausbeute: 2,11g Phenylpropylenglykol; durchscheinende Blättchen; Schmp. 91-92°.

---

(10) F.Kröhnke, Ber.dtsch.chem.Ges., 67, 656 (1934).

Phenylpropylenglykol:		C	H	O
$C_9H_{12}O_2$ (150,170)	Ber.	72,0%	7,95%	21,1%
aus Ephedrin gewonn.:	gef.	70,6%	7,98%	20,78%
synthetisches Produkt:	gef.	71,08%	7,94%	20,82% .

Acetylierung des aus Ephedrin gewonn. Phenylpropylenglykols:
$C_{13}H_{16}O_4$ (236,26)

		CH_3CO-
für versch. Chargen gef.	ber.	36,5%
	1.)	37,2%
	2.)	35,9%
	3.)	38,1% .

Anlagerung von Methylamin an Phenylpropylenglykol: 0,8g Phenylpropylenglykol werden mit 2 ml wässriger, 33,3%iger Methylaminlösung und 5 ml Äthanol in einem verschlossenen, dickwandigen Kölbchen 6 Std. im Autoklaven mit Wasserdampf auf 120° erhitzt. Anschließend wird der Alkohol und das unverbraucht Methylamin im Vakuum über Schwefelsäure entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird getrocknet und HCl-Gas eingeleitet. Die ausgeschiedenen Flocken werden abfiltriert, mit Lauge zerlegt und nochmals als HCl-Salz aus Äther gefällt, wobei sie sich bereits kristallin abscheiden. Ausbeute: 0,51g ; Schmp. 166-168°; N-Gehalt: 6,07%.

Prüfung auf Ester als eventuelle Zwischenprodukte:
1.) Versuch in saurem Milieu: 0,1g Ephedrinbase werden mit 3g 91%iger Phosphorsäure 6 Std. lang im Wasserbad erhitzt und das Gemisch mit Wasser auf 50 ml verdünnt. 10 ml dieser Lösung werden sofort, weitere 10 ml nach 1,2,4 und 10 Std. mit Äther ausgeschüttelt, jeweils mit Äther auf 50 ml eingestellt und die Extinktion der Lösung bei 250 mμ gemessen (siehe Abb.2) .
2.) Versuch in alkalischem Milieu: 0,1g Ephedrinbase werden mit 3g 91%iger Phosphorsäure 6 Std. lang im Wasserbad erhitzt, rasch gekühlt, mit NaOH vorsichtig neutralisiert, dann deutlich alkalisch gemacht und mit Wasser auf 50 ml verdünnt. 10 ml werden sofort wieder angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, weitere je 10 ml nach 1,2,4 und 10 Std und wie im Versuch 1.) behandelt (siehe Abb.2) .

Prüfung auf eventuelle Bildung ungesättigter Zwischenprodukte:
1g Ephedrinbase wird mit 10g 91%iger Phosphorsäure versetzt und im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach jeder Stunde wird 1 ml entnommen, mit Wasser auf genau 10 ml verdünnt und sofort die Absorption der verdünnten, wässrigen Lösung zwischen 220 und 320 mμ im Spektrophotometer gemessen; als Vergleichslösung diente wässrige Phosphorsäure entsprechender Konzentration.
Änderung der Maxima in Wellenlänge und Höhe:

nach Std.:	Max.der Absorpt. bei:	logε:
0	260 mμ	2,3
1	255 mμ	3,1
3	253 mμ	3,15
6	252 mμ +)	3,2

+) Das Maximum ist gegenüber reinem Phenylaceton durch die gleichzeitige Anwesenheit von ungespaltenem Ephedrin verschoben!

Die Versuche werden in der Weise wiederholt, daß man jeweils mit Äther ausschüttelt, um eventuell gebildete stickstofffreie Spaltprodukte zu erfassen.